Münster 1936 No 204 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. Westf.

Über den Einfluß von Bleiacetat, Sublimat und Salyrgan auf die Eiweißverdauung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Wilhelm Lübbing (Zahnarzt)
aus Löhne / Westf.

1936

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe.

Dekan: Professor Dr. med. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Jede Vergiftung führt zu Störungen des Stoffwechsels. So sind auch für die zu der vorliegenden Arbeit herangezogenen Schwermetallverbindungen eine ganze Reihe von Beobachtungen gemacht worden. Besonders umfangreich ist das Schrifttum über die Schädigungen des Bleies und seiner Salze, entsprechend der Häufigkeit des Vorkommens von Bleivergiftungen. Bedeutend weniger Untersuchungen sind vom Sublimat und Salyrgan beschrieben worden. Eine zusammenfassende Darstellung der Bleiwirkung hat Flury[1]) gegeben.

Über die Beeinflussung des Stickstoffhaushaltes sind eine große Anzahl von Untersuchungen angestellt worden. Die ältesten lassen sich bis 1850 zurückverfolgen. Alle Autoren berichten von einer Steigerung des Stickstoffumsatzes, nicht alle aber von vermehrter Harnsäureausscheidung. Das Stickstoffgleichgewicht ist erheblich gestört, die Ausscheidung N-haltiger Stoffe, vor allem des Harnstoffs, stark vermindert. Ähnlich verhält sich die Harnsäureausscheidung.

Der Kohlenhydratstoffwechsel ist bei Bleikranken verändert. In vielen Fällen besteht eine Erhöhung des Blutzuckers und eine Zuckerausscheidung im Harn.

Die Frage nach einer Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch Blei ist noch wenig bearbeitet worden. Daß der Fettansatz vermindert wird, geht sehr deutlich aus der Tatsache hervor, daß viele Bleikranke, vor allem aber bleivergiftete Tiere einen Mangel an Fettpolstern aufweisen.

Die Einwirkung von Bleisalzen auf die Verdauungsfermente ist von einer Reihe von Autoren beschrieben worden. Geringe Bleimengen wirken oft fördernd, größere dagegen meist hemmend

[1]) Flury: Heffters Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. 33, S. 1830, Berlin, Springer, 1934.

auf den Stärke- und Fettabbau. Die Wirkung des proteolytischen Pankreasfermentes ist bei chronischer Bleivergiftung nicht geändert.

Fortgesetzte Injektionen kleiner Sublimatmengen setzen die Ausscheidung des Gesamtstickstoffs herab, das Körpergewicht wird dabei gehoben. Bei größeren Sublimatmengen jedoch nimmt die Gesamtstickstoffauuscheidung zu, das Körpergewicht ab.

Die Untersuchungen über den Einfluß des Salyrgans auf den Stoffwechsel sind sehr spärlich. Salyrgan ist eine komplexe Merkuriverbindung Hg-Verbindung des Salicylallylamidoessigsauren Natriums (C_6H_4 (OCH_2COONa) $CONHC_3H_5$-$C_3H_6O_3Hg$; ca. 36% Hg). Die Einwirkung von Blei- und Quecksilberverbindungen auf Dehydrierungsvorgänge im Gewebe wurde von Paffrath[2]) und E. Brackmann[3]) untersucht. Der Glykogenabbau wird bereits durch sehr starke Verdünnungen der Bleisalze gehemmt. Der Abbau aller übrigen Verbindungen wird sehr wenig verändert. Geringe Gaben von Sublimat beschleunigen eine Reihe von Dehydrierungsvorgängen, so vor allem die Dehydrierung der Milchsäure und den Abbau des Glykogens. Höhere Konzentrationen der Quecksilberverbindungen verschlechtern die Abbaubedingungen der Nährstoffe sehr stark, verhältnismäßig wenig den Abbau der Bernsteinsäure. Es läßt sich am Sublimat die Umkehrwirkung von kleinen und großen Gaben am Stoffwechsel zeigen, nicht aber an Bleisalzen.

Die Eiweißabbauprodukte, die bei der Verdauung des Eiweißes durch Pepsin und Pankreatin gebildet werden, wurden jodometrisch bestimmt. Dabei wird das unveränderte Eiweiß durch Kupfersulfat + einer Aufschwemmung von Magnesiumoxyd in Wasser niedergeschlagen. Die entstandenen Aminosäuren bzw. Polypeptide bilden mit dem Kupferhydroxyd lösliche komplexe Kupferverbindungen, die in das Filtrat übergehen. Das Filtrat ist blauviolett gefärbt. (Biuretreaktion). Nach Ansäuern eines aliquoten Teils des Filtrates und Zusatz von Kaliumjodid erfolgt eine Umsetzung des Cuprisalzes mit Jodid zu Cuprojodid und freiem Jod, das mit Natriumthiosulfat unter Verwendung von Stärke als Indikator titriert wird. Die verbrauchte Thiosulfatmenge gibt uns Auskunft über die Größe des Eiweißumsatzes.

Untersucht wurde der Abbau folgender Eiweißstoffe bzw. Eiweißabbauprodukte.

---

[2]) Paffrath: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.

[3]) E. Brackmann: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.

1) Kasein (Merck),
2) Eiereiweiß (Albumenovisium Merck),
3) Gelatine (Silberetiquett „Merck"),
4) Pepton (Witte).

Die Pepsinverdauung wurde in salzsaurer Lösung vorgenommen, (0,05 n). Die Pankreatinverdauung in Boratpufferlösung, (P_H = 8,3, m/50). Die Konzentration der Eiweißstoffe bzw. des Peptons betrug 1 %, desgleichen die Konzentration des Pepsins und Pankreatins. Das Gesamtvolumen der Versuchsansätze war 25 ccm. Die Fermentlösungen wurden für jeden Versuch frisch hergestellt. Untersucht wurde der Abbau des Kaseins, des Eiereiweißes und des Peptons durch Pepsinsalzsäure und der Abbau des Kaseins, der Gelatine und des Peptons durch Pankreatin. Eiereiweiß wird durch Pankreatin kaum angegriffen, Gelatine kaum durch Pepsin-Salzsäure. Die Versuche blieben 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, den Einfluß des Bleiacetates, des Sublimates und des Salyrgans auf die Eiweiß spaltende Wirkung des Pepsins und Pankreatins (Trypsin) festzustellen.

Die Versuchsanordnung war die hier im Institut übliche. Sie ist beschrieben bei Wäsche[4]).

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 1—6 zusammengestellt. Die Konzentration der untersuchten Stoffe ist in ihnen angegeben.

Versuchsreihe I. (Tabellen 1—3).

In der ersten Versuchsreihe wurde die Einwirkung von Bleiacetat, Sublimat und Salyrgan auf die Verdauung von Eiereiweiß, Pepton und Kasein durch die Pepsin-Salzsäure untersucht.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die drei untersuchten Verbindungen mit ansteigender Konzentration die Pepsinverdauung verschlechtern. Die Wirkungsstärke der drei Stoffe ergibt dabei erhebliche Unterschiede. Am stärksten wirksam ist das Sublimat, dann folgt Salyrgan, an letzter Stelle Bleiacetat, welches wesentlich schwächer hemmt. Der verzögernde Einfluß der drei Stoffe

[4]) Wäsche: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.

Tabelle 1

Eiereiweiß : Pepsin. 18° C.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% v. Kontrollversuch		
	$HgCl_2$	Pb-acetat	Salyrgan	$HgCl_2$	Pb-acetat	Salyrgan
Kontrolle	2,03	2,03	2,03	100	100	100
1.10^{-10}	2,0	2,0	1,9	98,5	98,5	93,6
1.10^{-9}	1,9	2,0	1,8	93,6	98,5	88,6
1.10^{-8}	1,9	1,9	1,6	93,6	93,6	78,8
1.10^{-7}	1,85	1,9	1,5	91,1	93,6	73,4
1.10^{-6}	1,8	1,85	1,4	88,6	91,1	68,9
1.10^{-5}	1,8	1,85	1,35	88,6	91,1	66,5
1.10^{-4}	1,6	1,8	1,3	78,8	88,6	64,04
1.10^{-3}	1,0	1,8	1,1	49,2	88,6	54,18

Tabelle 2

Pepton : Pepsin. 18° C.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% v. Kontrollversuch		
	$HgCl_2$	Pb-acetat	Salyrgan	$HgCl_2$	Pb-acetat	Salyrgan
Kontrolle	3,26	3,26	3,26	100	100	100
1.10^{-10}	3,1	3,2	3,25	95,1	98,1	99,7
1.10^{-9}	3,05	3,1	3,2	93,6	95,1	99,1
1.10^{-8}	3,0	3,05	3,2	92,0	93,6	98,1
1.10^{-7}	3,0	3,05	3,1	92,0	93,6	98,1
1.10^{-6}	2,95	3,0	3,1	90,5	92,0	95,1
1.10^{-5}	2,9	3,0	3,0	88,9	92,0	95 0
1.10^{-4}	2,9	2,95	3,0	88,9	90,5	92,0
1.10^{-3}	2,7	2,9	2,9	82,8	88,9	88,9

Tabelle 3

Kasein : Pepsin. 18° C.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% v. Kontrollversuch		
	$HgCl_2$	Pb-acetat	Salyrgan	$HgCl_2$	Pb-acetat	Salyrgan
Kontrolle	3,6	3,6	3,6	100	100	100
1.10^{-10}	3,3	3,6	3,6	91,6	100	100
1.10^{-9}	3,2	3,5	3,6	88,8	97,2	100
1.10^{-8}	3,2	3,5	3,6	88,8	97,2	100
1.10^{-7}	3,2	3,45	3,6	88,8	96,0	100
1.10^{-6}	3,0	3,4	3,6	83,3	94,4	100
1.10^{-5}	2,9	3,2	3,5	80,5	88,8	97,2
1.10^{-4}	2,5	3,1	3,4	69,4	86,1	94,4
1.10^{-3}	1,9	3,1	2,7	52,8	86,1	75,0

macht sich bereits in einer Konzentration von 1.10^{-9} deutlich bemerkbar. Die Hemmung nimmt bei $HgCl_2$ am stärksten zu und liegt bei der höchsten von uns angewandten Konzentration von 1.10^{-3} bei 51 % beim Eiereiweißabbau. Beim Kaseinabbau verläuft die Verzögerung ungefähr in denselben Bahnen, während bei Pepton die Verzögerung viel schwächer vor sich geht.

Bleiacetat hemmt den Eiereiweiß- und Peptonabbau nur bis zu 11 % (1.10^{-3}), den Kaseinabbau etwas stärker, (14 %). Salyrgan dagegen beeinflußt den Eiereiweiß- und Kaseinabbau sehr stark, den ersteren mit 46 % fast doppelt so stark wie den letzteren (25 %). Die Peptonspaltung wird verhältnismäßig wenig gehemmt (11 %).

Versuchsserie II. (Tabellen 4—6).

Die bisher beschriebenen Versuche behandeln den Einfluß von Bleiacetat, $HgCl_2$ und Salyrgan auf die Pepsinverdauung. Im folgenden soll ihre Einwirkung auf die Verdauung von Kasein, Pepton und Gelatine durch Pankreatin untersucht werden. Die

Tabelle 4

Kasein : Pankreatin. 18° C.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% v. Kontrollversuch		
	$HgCl_2$	Pb-acetat	Salyrgan	$HgCl_2$	Pb-acetat	Salyrgau
Kontrolle	12,07	12,07	12,07	100	100	100
1.10^{-10}	11,9	12,0	12,0	98,6	99,1	99,1
1.10^{-9}	11,9	12,0	11,8	98,5	99,1	97,7
1.10^{-8}	11,8	12,0	11,7	97,7	99,1	96,9
1.10^{-7}	11,7	11,9	11,7	96,9	98,5	96,9
1.10^{-6}	11,6	11,8	11,65	96,1	97,7	96,5
1.10^{-5}	11,4	11,6	11,65	94,4	96,1	96,5
1.10^{-4}	11,3	11,4	11,6	93,6	94,4	96,1
1.10^{-3}	9,5	11,3	11,5	78,7	93,6	95,3

Tabelle 5

Pepton : Pankreatin. 18° C.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% v. Kontrollversuch		
	$HgCl_2$	Pb-acetot	Salyrgan	$HgCl_2$	Pb-acetat	Salyrgan
Kontrolle	4,63	4,63	4,63	100	100	100
1.10^{-10}	4,6	4,4	4,4	99,4	95,0	95,0
1.10^{-9}	4,5	4,3	4,2	97,2	92,9	92,9
1.10^{-8}	4,3	4,1	4,0	92,9	88,6	86,4
1.10^{-7}	4,2	4,0	3,9	90,8	86,4	84,2
1.10^{-6}	4,1	3,9	3,8	88,6	84,2	82,1
1.10^{-5}	4,0	3,8	3,7	86,4	82,1	79,9
1.10^{-4}	3,8	3,8	3,7	82,1	82,1	82,9
1.10^{-3}	2,6	3,6	3,6	56,2	77,8	77,8

Tabelle 6

Gelatine : Pankreatin. 18° C.

Konzentration	ccm n/100 Jod			% v. Kontrollversuch		
	$HgCl_2$	Pb-acetat	Salyrgan	$HgCl_2$	Pb-acetat	Salyrgan
Kontrolle	5,66	5,66	5,66	100	100	100
1.10^{-10}	5,6	5,6	5,6	98	98	98
1.10^{-9}	5,55	5,55	5,55	97	97	97
1.10^{-8}	5,4	5,5	5,4	95	96	95
1.10^{-7}	5,3	5,5	5,35	93	96	94
1.10^{-6}	5,3	5,45	5,3	93	96	93
1.10^{-5}	5,2	5,35	5,25	92	94	92
1.10^{-4}	5,0	5,35	5,2	86	94	92
1.10^{-3}	4,8	5,2	5,0	82	92	86

Verdauung von Hühnereiweiß wurde nicht geprüft, weil es vom Pankreatin nur sehr schwer angegriffen wird. Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 4—6 wiedergegeben.

Aus den Tabellen geht hervor, daß $HgCl_2$ die Verdauung des Kaseins am stärksten beeinflußt, mehr als doppelt so stark wie Pb-acetat und Salyrgan und zwar beim Kaseinabbau in der stärksten angewandten Konzentration. In den schwächeren Konzentrationen ist die Hemmung von der des Pb-acetatets und Salyrgans nicht wesentlich verschieden. Erst bei 1.10^{-4} wird die Wirkung sprunghaft stärker. Die Peptonverdauung wird durch Sublimat auch wieder am meisten in den stärksten Konzentrationen gehemmt. Bei der schwächsten Konzentration 1.10^{-10} ist kaum noch eine Hemmung festzustellen. Bei Bleiacetat ist in der stärksten Konzentration 1.10^{-3} die Verzögerung bedeutend geringer, während sie bei der Konzentration 1.10^{-10} ungefähr mit der des Sublimates übereinstimmt. Ein wesentlicher Unterschied in der hemmenden Wirkung des Salyrgans zum Bleiacetat ist in keiner Konzentration festzustellen. Lediglich die Gelatinespaltung wird doppelt so stark beeinflußt wie durch Bleiacetat. Die Gelatineverdauung durch Pankreatin wird in der gleichen Weise verändert wie die des Peptons und Kaseins. Auch hier wird wieder die stärkste Konzentration 1.10^{-3} durch Sublimat am meisten gehemmt,

während die Verzögerung bei Bleiacetat und Salyrgan geringer ist.

Zusammenfassung.

Die Verdauung von Eiweißstoffen durch Pepsin-Salzsäure und Pankreatin wird durch Quecksilber- und Bleiverbindungen gehemmt, besonders stark durch Sublimat, erheblich schwächer durch Salyrgan und Bleiacetat.

Am Ende meiner Arbeit ist es mir eine Dankespflicht, Herrn Privatdozent Dr. Dr. W. Haarmann für die Überlassung des Themas und seine Anregungen bei der Arbeit zu danken.

Lebenslauf.

Am 1. Oktober 1906 wurde ich in Löhne i. Westf. geboren. Nach dem Besuch der Volksschule dortselbst kam ich auf die Realschule in Herford. Anschließend besuchte ich die Bessel-Oberrealschule in Minden und die Kirschner-Oberrealschule in Berlin-Moabit, wo ich die Reifeprüfung bestand. Nachdem ich einige Jahre beruflich tätig war, studierte ich vom Sommer-Semester 1932 an Zahnheilkunde an der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster, wo ich nach drei Semestern die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Nach weiteren vier klinischen Semestern legte ich im Dezember 1935 ebenfalls in Münster mein zahnärztliches Staatsexamen ab. Die mündliche Doktorprüfung bestand ich am 27. März 1936 ebenfalls in Münster.

Wilhelm Lübbing.